

Additional Parameters That May Improve Diagnostic Accuracy in Clinical Staging of Muscle Invasive Bladder Tumors After Transurethral Resection

Transüretral Rezeksiyon Sonrası Kas İnvaziv Mesane Tümörlerinin Klinik Evrelemede, Tanısal Doğruluğu Artırabilecek Ek Parametreler

İsmail Selvi ¹, Halil Başar ²

1 Karabük University, Training and Research Hospital, Department of Urology, Turkey

2 Health and Science University, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Department of Urology, Turkey



Geliş tarihi (Submitted): 2019-07-08

Kabul tarihi (Accepted): 2019-10-25

Yazışma / Correspondence

İsmail SELVI

Karabük University Training and Research Hospital, Department of Urology, Karabük 78200, Turkey

E-mail: ismselvi33@hotmail.com

Phone number: +90 370 415 80 00

Fax number: +90 370 412 56 28

ORCID

I.S. 0000-0003-3578-0732

H.B. 0000-0005-1574-4586



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Özet

Amaç: Transüretral mesane tümör rezeksiyonu (TUR-MT) sonucu kas invaziv transizyonel hücreli karsinom gelen hastalarda, klinik evrelemede ekstrasvezikal tümör yayılımını tahmin etmede tanısal doğruluğu artırabilecek ek klinik parametrelerin öngörü değerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2009-Aralık 2016 tarihleri arasında, TUR-MT patolojisi transizyonel hücreli kas invaziv mesane tümörü gelen ve klinik evrelemesi T2 veya T3 olarak değerlendirilip radikal sistektomi yapılan 52 hastadan, verilerine tam olarak ulaşılabilen 43'ü retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik, patolojik ve klinik verileri kaydedilerek, radikal sistektomi sonrası histopatolojik evrelemede ekstrasvezikal tümör yayılımı olmayan (pT2) 26 hasta Grup I, ekstrasvezikal tümör yayılımı olan (pT3) 17 hasta ise Grup II olarak isimlendirilerek iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Ortanca yaşı 65 olan hastaların 40 (%93)'ü erkek, 3 (%7)'ü kadındı. Grup I'de ECOG skoru, ASA skoru, Charlson komorbidite indeksi (CCI), nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO), monosit/lenfosit oranı (MLO), ortalama platelet hacmi (MPV) anlamlı olarak daha yüksek; preoperatif hidronefroz varlığı, eşlik eden karsinoma in situ (CIS), lenfovasküler invazyon (LVI) varlığı, muskularis propria tabakasında invazyon derinliğinin >%50 olması, önceki tümör

Abstract

Objective: We aimed to investigate the predictive value of additional parameters that may improve diagnostic accuracy in predicting extravesical tumor invasion in patients with muscle invasive transitional cell carcinoma after transurethral bladder tumor resection (TUR-BT).

Material and Methods: The data of patients with muscle-invasive bladder tumor pathology on TUR-BT and who underwent radical cystectomy between January 2009 and December 2016 due to clinical stage T2 or T3 were evaluated retrospectively. Demographic, pathological and clinical data were recorded. Patients were divided into two groups after pathological staging following radical cystectomy: 26 patients without extravesical tumor invasion (pT2) and 17 patients with extravesical tumor invasion (pT3).

Results: Of the patients with a median age of 65, 40 (93%) were male and 3 (7%) were female. ECOG score, ASA score, Charlson comorbidity index (CCI), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), monocyte/lymphocyte ratio (MLR), mean platelet volume (MPV), presence of preoperative hydronephrosis, concomitant carcinoma in situ (CIS), lymphovascular invasion (LVI), depth of invasion in muskularis propria >50%, history of previous tumor recurrence were significantly higher in Group II. However, estimated glomerular filtration rate (eGFR) was significantly lower. In multivariate analysis,

rekürrensi öyküsü daha fazla oranda saptandı. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ise anlamlı olarak daha düşüktü. Çok değişkenli analizde, hidronefroz, önceki rekürrens öyküsü, LVİ varlığı, muskularis propria invazyon derinliğinin >%50 olması, eGFR, NLO, PLO ve MLO değerlerinin ekstrasvezikal yayılım varlığını öngörmeye daha önemli faktörler olduğunu belirledik. ROC analizine göre, eGFR, MLO, PLO, NLO için kestirim değerleri sırasıyla 77.73 (AUC:0.805, p=0.001), 0.24 (AUC:0.771, p=0.003), 116 (AUC:0.766, p=0.004), 2.07 (AUC:0.710, p=0.021) olarak hesaplandı.

Sonuç: Radikal sistektomi öncesi klinik evrelemede BT veya MRG dışında kullanılacak çeşitli ek parametrelerin kullanımı ile tanısal doğruluğun artabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: ekstrasvezikal tümör yayılımı, kas invaze mesane kanseri, klinik evreleme, serum hemogram parametreleri

hydronephrosis, previous recurrence, presence of LVI, depth of invasion in muscularis propria >50%, eGFR, NLR, PLR and MLR were found to be independent predictors in predicting extravesical invasion. According to ROC analysis, cut-off values for eGFR, MLR, PLR, NLR were 77.73 (AUC:0.805, p=0.001), 0.24 (AUC:0.771, p=0.003), 116 (AUC:0.766, p=0.004), 2.07 (AUC:0.710, p=0.021), respectively. **Conclusions:** Despite all the many advances in technology, long-term encrusted stents lead to sepsis and loss of kidney function. We think that not forgetting is the best means of protection against encrusted stent-related complications.

Conclusion: We think that diagnostic accuracy in clinical staging before radical cystectomy may be improved by using additional parameters other than CT or MRG.

Keywords: clinical staging, extravesical tumor invasion, muscle invasive bladder cancer, serum hemogram parameters

GİRİŞ

Mesane kanseri, Avrupada en sık görülen altıncı malignite olup, ürolojik kanserler içerisinde ikinci sıklıkta görülmektedir (1). Tanı anında, mesane kanserlerinin %70'i kasa invaze olmayan evrede iken, %30'u kasa invaze veya metastatik evrededir (2). Kas invaze kanser tanısı, mesane tümörünün transüretal rezeksiyonu (TUR-MT) ile konulmakta olup, klinik değerlendirme ile T2-T4a N0-Nx M0 şeklinde evrelendirilen tümörlerde önerilen tedavi radikal sistektomidir (3). Bu nedenle lokal tümör derinliği, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığının belirlenmesi önemlidir. Özellikle de T2-T3 evre ayrımı yani ekstrasvezikal tümör yayılımının preoperatif dönemde belirlenmesi tedavi planı açısından önem taşımaktadır. Çünkü T3 evre tümörlerde neoadjuvan kemoterapi (NKT) daha öncelikli olarak gerekebilirken, düşük riskli T2 evre tümörlerde parsiyel sistektomi gündeme gelebilmektedir (4).

Bilgisayarlı tomografinin (BT) tümör evrelemedeki doğruluğu %32 ile %67 arasında değişkenlik göstermektedir. Görülen understaging veya overstaging nedeniyle BT'nin lokal tümör evrelemedeki gücü sınırlıdır (5). Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ise TUR-MT sonrası evrelemede rutin olarak kullanılmamaktadır. Her ne kadar güncel yayınlarda T2

ağırlıklı sekansların ve difüzyon ağırlıklı görüntülerin kombinasyonu ile ekstrasvezikal tümör yayılımının tespitinin artacağı belirtilse de halen interobserver farklılıklar olabileceğinden, MRG da bu konuda her zaman kesin bilgi verememektedir (6). Bu nedenle çalışmamızda TUR-MT sonrası tümör evrelemede, tanısal doğruluğu artırabilecek ek klinik parametrelerin öngörü değerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kliniğimizde Ocak 2009-Aralık 2016 tarihleri arasında, TUR-MT patolojisi transizyonal hücreli kas invaze mesane tümörü gelen ve klinik evrelemesi T2 veya T3 olarak değerlendirilip radikal sistektomi yapılan 52 olgudan, verilerine tam olarak ulaşılabilen 43 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalara küratif amaçlı radikal sistektomi, genişletilmiş bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu ve üriner diversiyon olarak ileal konduit uygulanmıştır. Preoperatif değerlendirmede uzak metastaz saptanan olgulara sistektomi yapılmamış olup toplamda 8 hastada NKT uygulanmıştır.

Demografik verileri, vücut kitle indeksi (VKİ), Charlson Komorbidite indeksi (CCI), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru, American society of anesthesiologists (ASA) skoru,

preoperatif hidronefroz durumu, TUR-MT patolojisi, atipik varyant histoloji varlığı kaydedildi. TUR-MT öncesi 1 haftalık sürece ait tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) da ayrıca hesaplanarak kaydedildi. Bu hesaplama için preoperatif kreatinin, yaş, cinsiyet ve ırk parametrelerini kullanan Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülünden yararlanıldı. Preoperatif 1 hafta içerisinde bakılan serum hemogram parametreleri ((nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO), monosit/lenfosit oranı (MLO), ortalama platelet hacmi (MPV), eritrosit dağılım genişliği (RDW)) ayrı ayrı hesaplanarak kaydedildi.

Radikal sistektomi sonrası histopatolojik evrelemede ekstrevezikal tümör yayılımı olmayan (pT2) 26 hasta Grup I, ekstrevezikal tümör yayılımı olan (pT3) 17 hasta ise Grup II olarak adlandırıldı. Hastalar randomizasyon yapılmadan iki gruba ayrıldı. Çalışmamızdaki tüm prosedürler, insan katılımcıları içeren kurumsal ve ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve Helsinki Bildirisi ilkelerine uygun olarak yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile normalite durumu değerlendirildikten sonra, iki grup arasındaki farklılıkları karşılaştırmak için, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için Independent sample t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için Pearson ki-kare analizi veya Fisher's exact testi kullanıldı. Ekstrevezikal tümör yayılımını öngörebilecek bağımsız faktörleri belirlemek için, tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Ekstrevezikal tümör yayılımını öngörmede serum hemogram parametreleri, eGFR ve CCI'ye ait kestirim değerlerini belirlemek için Receiver operating characteristic (ROC) eğrisi analizi yapıldı. Analizler IBM SPSS Statistics 21 (IBM, Armonk, NY USA) yazılımı kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 43 hastanın ortanca yaşı 65 olup, hastaların 40 (%93)'ü erkek, 3 (%7)'ü kadındı. Yaş ($p=0.433$) ve vücut kitle indeksi ($p=0.066$) açısından anlamlı bir farklılık gözlenmeyen iki gruptaki hastalara ait demografik, patolojik ve klinik veriler Tablo 1'de görülmektedir.

Sistektomi patolojisine göre ekstrevezikal tümör yayılımı gözlenen hastaların TUR-MT öncesi dönemde yapılan değerlendirmesinde, ECOG performans skoru, ASA skoru, CCI, NLO, PLO, MLO ve MPV değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu gruptaki hastalarda TUR-MT öncesi dönemde hidronefroz varlığı, TUR-MT spesmeninde kas invaze tümöre eşlik eden karsinoma in situ (CIS), lenfovasküler invazyon (LVİ) varlığı, TUR-MT spesmenindeki muskularis propria tabakasında invazyon derinliğinin $>50\%$ olması, önceki tümör rekürrensi öyküsü daha fazla oranda saptandı. Buna karşın preoperatif hesaplanan eGFR değerleri anlamlı olarak daha düşük gözlemlendi. Yine bu grupta atipik varyant histoloji daha fazla saptansa da gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p=0.230$). Grup I'de bir mikropapiller, iki sarkomatoid tipte varyant histoloji izlenirken, Grup II'de iki mikropapiller, üç sarkomatoid histoloji gözlemlendi (Tablo 1).

İki grup arasında ekstrevezikal tümör yayılımını öngörmede kullanılabilecek, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren hemogram parametreleri, eGFR düzeyleri ve CCI skoruna ait kestirim değerleri Tablo 2'de görülmektedir. Bunlar arasında, eGFR'nin (AUC: 0.805, $p=0.001$) en güvenilir parametre olduğu gözlemlendi.

Tek değişkenli analize göre, ekstrevezikal tümör yayılımını öngören bağımsız prediktif faktörler Tablo 3'te görülmektedir. Çok değişkenli analizde ise, hidronefroz, önceki rekürrens öyküsü, LVİ varlığı, muskularis propria invazyon derinliğinin $>50\%$ olması, eGFR, NLO, PLO ve MLO değerlerinin daha önemli faktörler olduğunu belirledik (Tablo 3).

Tablo 1. Hastaların demografik, patolojik, klinik verileri ve onkolojik sonuçları

Parametreler	Grup I (n: 26)	Grup II (n: 17)	Toplam (n: 43)	p değeri
Yaş	65.00 (54.00-69.25)	66.00 (60.50-69.50)	65.00 (59.00-69.00)	§ 0.433
VKİ	26.60 (24.57-29.22)	28.30 (26.85-29.65)	27.40 (25.60-29.60)	§ 0.066
Cinsiyet (n,%)				
Erkek	24 (92.3)	16 (94.1)	40 (93.0)	‡ 0.820
Kadın	2 (7.7)	1 (5.9)	3 (7.0)	
ECOG skoru				
-0	14 (53.8)	3 (17.6)	17 (39.5)	‡ 0.007*
-1	10 (38.5)	5 (29.4)	15 (34.9)	
-2	2 (7.7)	7 (41.2)	9 (20.9)	
-3	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (4.7)	
Charlson Komorbidite indeksi	4.08 ± 1.52	5.76 ± 2.25	4.74 ± 2.00	† 0.005*
ASA skoru				
-1	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (4.8)	‡ 0.003*
-2	20 (76.9)	6 (35.3)	26 (60.5)	
-3	4 (15.4)	11 (64.7)	15 (34.9)	
Hidronefroz durumu (n,%)				
Var	6 (23.1)	13 (76.5)	19 (44.2)	‡ 0.001*
Yok	20 (76.9)	4 (23.5)	24 (55.8)	
eGFR (ml/dk/1.73 m ²)	82.12 ± 11.80	67.79 ± 10.49	76.48 ± 13.24	† <0.001*
Eşlik eden CIS varlığı (n,%)				
Var	2 (7.7)	6 (35.3)	8 (18.6)	¶ 0.042*
Yok	24 (92.3)	11 (64.7)	35 (81.4)	
Önceki rekürrens durumu (n,%)				
Primer tümör	23 (88.5)	10 (58.9)	33 (76.7)	‡ 0.036*
>1 yıl içerisinde T1 tümör	3 (11.5)	4 (23.5)	7 (16.3)	
≤1 yıl içerisinde T1 tümör	0 (0.0)	3 (17.6)	3 (7.0)	
Sigara öyküsü (n,%)				
Var	14 (53.8)	11 (64.7)	25 (58.1)	‡ 0.480
Yok	12 (46.2)	6 (35.3)	18 (41.9)	
Metabolik sendrom varlığı (n,%)				
Var	9 (34.6)	9 (52.9)	18 (41.9)	‡ 0.234
Yok	17 (65.4)	8 (47.1)	25 (58.1)	
LVİ varlığı (n,%)				
Var	3 (11.5)	7 (41.2)	10 (23.3)	¶ 0.034*
Yok	23 (88.5)	10 (58.8)	33 (76.7)	
Atipik varyant histoloji durumu (n,%)				
Var	3 (11.5)	5 (29.4)	8 (18.6)	¶ 0.230
Yok	23 (88.5)	12 (70.6)	35 (81.4)	
Muskularis propriadaki invazyon derinliği (n,%)				
-Yarıdan az	22 (84.6)	9 (52.9)	31 (72.1)	¶ 0.037*
-Yarıdan fazla	4 (15.4)	8 (47.1)	12 (27.9)	
NLO	1.96 ± 0.57	2.48 ± 0.74	2.17 ± 0.69	† 0.014*
PLO	111.25 ± 36.25	148.71 ± 39.29	126.06 ± 41.39	† 0.003*
MLO	0.21 ± 0.08	0.32 ± 0.09	0.25 ± 0.10	† <0.001*
MPV	3.22 (2.57-3.84)	4.19 (3.44-4.82)	3.52 (2.96-4.19)	§ 0.006*
RDW	13.50 (12.85-14.20)	14.00 (12.70-14.70)	13.70 (12.90-14.36)	§ 0.268

VKİ: Vücut kitle indeksi, **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group,
ASA: American society of anesthesiologists, **eGFR:** tahmini glomerüler filtrasyon hızı,
CIS: Karsinoma in situ, **LVİ:** Lenfovasküler invazyon, **NLO:** Nötrofil / lenfosit oranı,
PLO: Platelet / lenfosit oranı, **MLO:** Monosit/lenfosit oranı
MPV: Ortalama platelet hacmi, **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği,

† Independent sample T test (Veriler "ortalama ± standart sapma" şeklinde belirtilmiştir)

§ Mann-Whitney U test (Veriler "ortanca (25.persentil-75.persentil)" şeklinde belirtilmiştir)

‡ Ki-kare testi, ¶ Fisher's Exact test (Veriler "sayı (yüzde)" şeklinde belirtilmiştir)

Tablo 2. Ekstravezikal tümör yayılımını öngörmeye kullanılan parametrelere ait kestirim değerleri

	NLO	MLO	PLO	MPV (fL)	eGFR (ml/dk/1.73 m ²)	CCI
Kestirim değeri	2.07	0.24	116.00	3.33	77.73	4.5
Sensitivite (Duyarlılık) (%)	76.5	76.5	88.2	82.4	82.4	64.7
Spesifite (Özgüllük) (%)	57.7	57.7	65.4	61.5	61.5	61.5
PPV (%)	64.3	64.3	71.8	68.1	68.1	62.6
NPV (%)	71.1	71.1	84.7	77.7	77.7	63.5
AUC	0.710	0.771	0.766	0.749	0.805	0.724
p	0.021*	0.003*	0.004*	0.006*	0.001*	0.014*

NLO: Nötrofil / lenfosit oranı, **MLO:** Monosit/lenfosit oranı, **PLO:** Platelet / lenfosit oranı,

MPV: Ortalama platelet hacmi, **eGFR:** tahmini glomerüler filtrasyon hızı, **CCI:** Charlson komorbidite indeksi

PPV: Pozitif prediktif değer, **NPV:** Negatif prediktif değer, **AUC:** Eğri altı alan

* p < 0.05 (Gruplar arasında anlamlı fark vardır.)

Tablo 3. Ekstravezikal tümör yayılımını öngören prediktif faktörler

	Tek Değişkenli Model				Çok Değişkenli Model			
	OR	% 95 GA		p	OR	% 95 GA		p
		Alt	Üst			Alt	Üst	
ECOG skoru ≥ 2	2.211	1.641	10.801	0.003				
ASA skoru > 2	2.599	2.301	40.037	0.002				
Hidronefroz varlığı	8.833	2.554	45.956	0.001	8.833	2.554	45.956	0.001
Eşlik eden CIS varlığı	4.545	1.135	37.750	0.036				
Önceki rekürrens varlığı	3.103	1.021	9.430	0.046	3.371	1.035	10.987	0.044
LVİ varlığı	5.367	1.147	25.105	0.033	6.036	1.847	239.584	0.014
Muskularis propria invazyon derinliği	4.889	1.171	20.408	0.030	5.506	1.134	63.769	0.037
CCI > 4.5	1.631	1.118	2.381	0.011				
eGFR > 77.73	7.46	1.706	32.258	0.008	7.96	1.732	39.343	0.008
NLO > 2.07	4.132	1.243	15.049	0.038	5.185	1.021	26.601	0.047
PLO > 116	2.025	1.007	36.176	0.002	2.635	1.164	32.044	0.007
MLO > 0.24	4.432	1.133	17.341	0.032	5.211	1.367	49.012	0.021
MPV > 3.33	2.746	1.249	6.038	0.012				

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, **ASA:** American society of anesthesiologists,

LVİ: Lenfovasküler invazyon, **CCI:** Charlson komorbidite indeksi, **eGFR:** tahmini glomerüler filtrasyon hızı,

NLO: Nötrofil / lenfosit oranı, **PLO:** Platelet / lenfosit oranı, **MLO:** Monosit/lenfosit oranı,

MPV: Ortalama platelet hacmi,

OR: odds ratio, **GA:** Güven aralığı

* $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

Lojistik regresyon analizi

TARTIŞMA

Mesane tümöründe ilk patolojik tanı TUR-MT ile konulmakla beraber, özellikle büyük, multipl tümörlerde yeterli derinlikte kas tabakası rezeke edilemediği zaman düşük evreleme olabilmektedir. İlk TUR-MT sonrası kas dokusu bulunmayan T1 olgularında %49 oranında, kas dokusu bulunanlarda ise %14 oranında düşük evreleme yapıldığı bildirilmiş ve bu olgularda re-TUR yapılması önerilmiştir (7).

Radikal sistektomi sonrası beş yıllık sağkalım oranı %50 olduğundan, bu oranı artırmak için 1980'lerden bu yana uygun hastalarda sisplatin bazlı NKT uygulamaları gündeme gelmiştir (3). Beş yıllık genel sağkalım %8 kadar artmakla birlikte, bu tedaviden asıl fayda görebilecek uygun hasta grubunu belirlemek halen kolay değildir. Güncel Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzunda klinik evrelemesi T2-T4a N0M0 olan hastalarda, radikal sistektomi öncesinde NKT önerilmektedir (3). Asıl fayda görecektir alt grubun T3 evre hastalar olduğunu bildiren bazı yayınlar bulunmaktadır (4,8). Öte yandan yakın zamanda yapılmış bir çalışmada ise, klinisyenlerin T2 evrede daha çok NKT tercih ettiği gözlenmiştir (9). Bu nedenle kas invaze doku tanısı olan tümörlerde, radikal sistektomi kararını vermeden önce yapılacak klinik evrelemenin önemi büyüktür.

T3 evre tümörlerde NKT daha öncelikli olarak gerekebilirken, düşük riskli (TUR-MT ile komplet rezeke edilebilen, tek sayıda, <3 cm boyutlu) T2 tümörlerde parsiyel sistektomi gibi mesane koruyucu yaklaşımlar gündeme gelebilmektedir (4,8). Bu nedenle küratif amaçla radikal sistektomi dışında bir tedavi uygulanacaksa, tümörün organa sınırlı (\leq pT2 evre) olduğunun doğrulanması zorunludur (8).

T2-T3 evre ayrımı, tedavi planını belirlemek açısından önem taşıdığından, bu evre değişikliğine neden olan ekstrevezikal tümör yayılımının tespitinde, daha

yüksek tanı doğruluğu sağlayacak yöntemler halen araştırılmaktadır (10). Bu amaçla en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemi olan BT'nin evrelemedeki doğruluğu %32 ile %67 arasında değişmektedir (5). TUR-MT sonrası inflamasyon veya fibrozise bağlı olarak ekstrevezikal alanda oluşabilecek değişikliklerin, tümörün yanlılıkla \geq T3 olarak evrelenmesine yol açtığı bildirilmiştir (5). Paik ve ark. (11) ekstrevezikal tümör yayılımını saptamada BT'nin %20.7 oranında düşük evreleme gösterdiğini belirtirken, Voges ve ark.'na göre (12) ekstrevezikal tümör yayılımı gösteren olguların %69'u BT ile saptanamamaktadır. Baltacı ve ark. ise (13), perivezikal invazyon varlığını saptamada BT'nin duyarlılığını %85.4, özgüllüğünü %62.7, doğruluğunu %72 olarak bildirmiştir. BT'de negatif prediktif değer (%86), pozitif prediktif değerden (%61.4) çok daha yüksek oranda bulunduğundan, BT'nin ekstrevezikal yayılımı saptamaktan ziyade, organa sınırlı kas invaze tümörleri saptamada daha değerli olabileceği düşünülmektedir. Literatürde bildirilen bu farklı oranlar, bize BT'yi yorumlamada kişiler arası ciddi farklılık olduğunu göstermektedir.

Bir analizde, multidedektör, ince kesitli BT kullanımını sonucu, pT2 evre hastaların % 44,7'sinin "ekstrevezikal yayılım"; pT3 evre hastaların ise % 35,2'sinin "organa sınırlı hastalık" olarak yorumlandığı ifade edilmiştir (8). Bu bulgu, ekstrevezikal hastalık yayılımı olan olguların güvenilir bir şekilde tanımlanmasının, BT kullanılarak kesin bir doğrulukla gösteriminin mümkün olmadığını ifade etmektedir. Görülen yüksek orandaki bu interobserver değişkenliği, görüntüleme yöntemlerinin tanısal doğruluğunu da düşürmektedir. Biz ise, 43 hastaya ait değerlendirmemizde, preoperatif BT ile yapılan klinik evrelemede, pT2 evre hastaların % 38.4'ünün "ekstrevezikal yayılım"; pT3 evre hastaların ise % 47.1'inin "organa sınırlı hastalık" şeklinde

yorumlandığını gözledik. Literatüre göre düşük evreleme (down staging) oranlarımız daha fazladır. NKT uyguladığımız 8 hastanın da klinik T3 evre olan hastalar arasından seçilmiş olduğunu göz önüne alırsak, BT nedeniyle oluşan fazla down staging oranlarının, NKT uygulama kararını verirken bizi yanlış yönlendirdiğini söyleyebiliriz.

BT ile yapılan evrelemeye göre, konvansiyonel MRG'nin doğruluk oranı %10-33 daha yüksek bulunmuştur (3). Dinamik MRG'nin T3a evre olarak tanımlanan perivezikal yağ dokudaki mikroskopik tümör uzanımını saptama başarısının düşük olduğu ve BT ile benzer doğruluk oranları gösterdiği gözlenmiştir (13). BT ve MRG her ne kadar metastatik hastalığı saptamada daha başarılı olsa da lenf nodu veya uzak organlardaki mikroskopik tümör depozitleri ayırt etme başarısının da düşük olduğu bilinmektedir (14).

Yakın tarihli çalışmalar neticesinde, Mayıs 2018'de The Vesical Imaging Reporting and Data System (VI-RADS)'ın, mesane kanserinde standart görüntüleme ve tanı yöntemi olarak kullanılabilirliği öne sürülmüştür (15). VI-RADS, T2 ağırlıklı görüntüleme, difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve dinamik kontrast artırılmış incelemelerin bir kombinasyonu şeklindeki multiparametrik MRG (mpMRG) bulgularına göre, kas invazyonu olasılığı açısından olguları beş kategoriye ayırmaktadır. Bu skorlamada, muskularis propria bütünlüğünün değerlendirilmesinde mpMRG'nin sağlayacağı yüksek uzaysal çözünürlükten faydalanılmaktadır. Ancak değerlendirmenin ürogenital sistem üzerinde uzmanlaşmış radyologlar arasında dahi farklılık gösterebilmesi, objektifliğini ve tekrarlanabilirliğini azalttığından, tanısal doğruluğunu artırmak için valide edilmesi gerekmektedir. Bir diğer tanısal yöntem olan Fluorodeoxyglucose pozitron emisyon tomografi (FDG PET) ise, gizli metastatik hastalığın tespit edilmesine yardımcı olabilese de mesane kanserinin lokal evrelemesi için kullanılmamaktadır (16).

Bu nedenle her ne kadar mpMRG, mesane duvarı doku planlarını göstermede radyasyona maruz kalmadan BT'ye kıyasla daha iyi çözünürlük avantajına sahip olsa da, henüz standart uygulama için hazır değildir. Yine de mpMRG'nin, TUR-MT sonrası tümör evresini ve NKT'ye yanıtı değerlendirmede faydalı olabileceği düşünülmektedir (17). BT, konvansiyonel MRG, dina-

mik kontrast artırılmış MRG ve PET ile doğru değerlendirme halen istenilen oranlarda yapılamadığında, mpMRG ve VI-RADS alanındaki gelişmeler önemini korumaktadır ve ek klinik parametrelere duyulan ihtiyaç devam etmektedir (3,10,17).

Mesane tümörlerinde hidronefroz gelişimi, ureter orifisi yerleşimli tümörler, sekonder ureteral tümörler, intramural veya ekstrevezikal tümör infiltrasyona bağlı olabilmektedir (18). Bu nedenle ipsilateral hidronefroz varlığı veya kontrastlı BT'de ekstretuar fazda distal ureterin opasifikasyonunda azalma gibi indirek bulgular da ekstrevezikal tümör uzanımı konusunda uyarıcı olabilmektedir (8).

Mesane tümörlerinde hidronefroz görülme sıklığı %7.2 - 54.1 arasında değişmektedir. Organ sınırlı tümörlerin oranı hidronefrozu olmayan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek (% 67.9 vs. % 37.6; p<0.001) bulunmuş ve preoperatif hidronefroz varlığının, rekürrensiz sağkalımı, kansere özgü sağkalım ve genel sağkalımı azaltan bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (18,19). Çalışmamızda ise, preoperatif dönemde 13 (%30.2) hastada unilateral, 6 (%13.9) hastada ise bilareta hidronefroz gözlemlendi. Bilateral olguların hepsinde, unilateral hidronefrozlu olguların ise 7'sinde (%53.8) ekstrevezikal tümör yayılımı saptanırken; genel olarak hidronefroz varlığı klinik T3 evre hastalarda (%76.5 vs. %23.1) bariz olarak daha fazlaydı. Çok değişkenli analizde ise, hidronefroz varlığının ekstrevezikal tümör yayılımını 8.8 kat daha fazla artırdığını bulduk.

Mesane tümörlerinde hidronefrozu oluşturan etyolojilerde üriner sistem obstruksiyonu rol oynadığından, hidronefrozun dolaylı olarak eGFR değerlerinde azalma yaratacağı düşünülebilir. Ancak literatürde ekstrevezikal tümör yayılımı ile hidronefroz ilişkisini gösteren çalışmalara rağmen, eGFR'yi değerlendiren kapsamlı bir çalışmaya rastlayamadık (18,19). Kas invaze olmayan mesane tümürlü hastalarda, ilk TUR-MT öncesi hesaplanan eGFR <60 mL/dk/1.73 m² düzeyi tümör rekürrensinde 1.5 kat artış, kas invaze hastalığa progresyonda ise 3.7 kat artış ile ilişkili bulunmuştur (20). Biz ise klinik T2-T3 evre ayrımını yapmada eGFR=77.73 mL/dk/1.73 m² düzeyini kestirim değeri olarak bulduk. Bu değer %82.4 duyarlılık, %61.5 özgüllük, %80.5 doğruluk ile BT için literatürde bil-

dirilen doğruluk değerlerinden daha üstündür (8,13). Çok değişkenli analizde, bu değer ekstrevezikal tümör yayılımı 7.9 kat daha fazla artırmaktadır.

Kas invaze olmayan mesane kanserinde (KİOMK) CIS varlığı kötü prognostik özellikler taşımakla beraber (3), güncel bir metaanalizde eşlik eden CIS varlığı radikal sistektomi sonrası rekürrensiz sağkalım, kansere özgü sağkalım ve genel sağkalım üzerinde belirgin bir etki oluşturmamıştır. Ayrıca patolojik evre, tümör derecesi, cerrahi sınır durumu ve LVİ varlığıyla da ilişkilendirilememiştir (21). Çalışmamızda ekstrevezikal tümör yayılımı varlığında daha fazla oranda (%35.3 vs. %7.7) CIS eşlik ettiğini gözlemledik. Ancak tek değişkenli analizde, ekstrevezikal tümör yayılımını öngörmeye prediktif bir faktör olan CIS, çok değişkenli analizde etkili bulunamadı.

The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) risk sınıflamasına göre, KİOMK'de çok yüksek riskli grubu oluşturan özellikler arasında T1 evre tümöre CIS, LVI veya atipik varyant histoloji eşlik etmesi yer almaktadır. Bu grupta erken sistektomi önerilebileceği gibi, ilk aşamada uygulanacak intrakaviter BCG tedavisine direnç gelişmesi durumunda da sistektomi düşünülmektedir (3). Biz ise, literatürdeki yayınlardan farklı bir sonuç olarak TUR-MT sonrası kas invaze gelen tümörlere LVI eşlik etmesi halinde, ekstrevezikal tümör yayılımının 6 kat daha fazla olduğunu gözledik. Ancak atipik varyant histoloji (mikropapiller, sarkomatoid) varlığının bu durum üzerinde yani T2-T3 evre ayırımında anlamlı bir öngörü gücü olmadı. Öte yandan EORTC'ye göre KİOMK'lerinde rekürrens ve progresyon olasılığını artıran bir diğer faktör olan önceki rekürrens varlığının (3), ekstrevezikal tümör yayılımını 3.3 kat daha fazla artırdığını saptadık.

Hastaların radikal sistektomi sonrası sağkalım oranlarını, cerrahiye bağlı morbidite ve komplikasyon olasılığını, genel performans durumu itibarıyla NKT veya adjuvan kemoterapi alabilecek hastaları belirlemede sıklıkla ECOG skoru, ASA skoru ve CCI gibi parametreler kullanılmaktadır. Yüksek skorların kötü prognoz, daha fazla morbidite ve mortaliteyle ilişkili olduğu bilinen bu parametrelerin ekstrevezikal tümör yayılımını öngörmedeki etkilerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda, tek değişkenli analize göre ECOG sko-

ru ≥ 2 , ASA skoru >2 ve CCI >4.5 ekstrevezikal yayılımı artırmaktadır. Ancak çok değişkenli analizde, üç parametre de etkili bulunamadı. ROC analizinde ise CCI için kestirim değerini 4.5 olarak belirlediğimizde, %72.4'lük doğruluk değeri ile BT için literatürde bildirilen değerlere yakın bir sonuç elde edildiğini görmekteyiz (8,13).

Literatürde yüksek trigliserit düzeyleri, düşük HDL seviyeleri, bozulmuş glukoz toleransı/diyabet, obezite ve hipertansiyon bileşenlerini içeren metabolik sendromun mesane tümöründe onkolojik sonuçlara etkisini inceleyen pek çok çalışma mevcuttur (22,23). Her ne kadar Nagase ve ark. (22) metabolik sendrom varlığı ile yüksek tümör derecesi arasında bir ilişki bulsa da, diğer yayınlarda anlamlı bir korelasyon saptanamadı (23). Bizim de sonuçlarımıza göre ekstrevezikal tümör yayılımı ile metabolik sendrom varlığı, VKİ ve ayrıca sigara arasında bir ilişki bulunmadı.

Son birkaç yılda serum hemogram parametrelerinin ve inflamatuvar belirteçlerin, ürogenital tümörlerde onkolojik sonuçlara etkisini inceleyen araştırmaların yoğunlaştığını görmekteyiz (24,25). Radikal sistektomi öncesi hesaplanan yüksek NLO (≥ 2.7) düzeyleri, ileri patolojik evre ve sistektomi sonrası daha kötü kansere özgü sağkalım, genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (26). NLO, preoperatif hidronefroz ve preoperatif tümör evresi, sistektomi sonrasında organa sınırlı olmayan hastalığa upstaging ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Sistektomi sonrası $\geq T3$ evreye upstaging olan olgularda, $\leq T2$ evre olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek NLO (4.33 ± 0.87 vs. 2.66 ± 0.29 , $p < 0.001$) değeri gösterilmiştir (27). Lenfosit/monosit oranı >2.44 ve PLO >111 değerleri de radikal sistektomi sonrası azalmış kansere özgü sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (28,29). Öte yandan, sadece tek bir çalışmada PLO ≤ 28 değeri daha fazla oranda ileri tümör evresi ve azalmış sağkalım oranları ile ilişkilendirilmiştir (30).

Biz ise, literatürdeki çalışmalardan farklı olarak, TUR-MT sonrası kas invaze gelen tümörlerin klinik değerlendirmesinde ekstrevezikal tümör yayılımını öngörmeye, ölçümü kolay, non-invaziv hemogram parametrelerinin güvenilirliğini araştırdık. Bulgularımıza göre, ekstrevezikal yayılımı öngörmeye artan NLO, PLO, MLO ve MPV düzeyleri anlamlı bulundu.

ROC analizine göre, bu parametrelerin doğruluk değerlerini, preoperatif BT incelemeleri için literatürde bildirilen değerlerinden daha fazla saptadık (8,13). Çok değişkenli analizde ise, NLO> 2.07, PLO> 116 ve MLO> 0.24 düzeyleri daha anlamlı belirteçler olarak değerlendirildi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif dizaynı, düşük hasta sayısına sahip olması, bu nedenle randomizasyon oluşturulamaması, takip sonuçlarının tek merkeze ait olması çalışmamızın gücünü kısıtlayan başlıca etkenlerdir.

SONUÇ

TUR-MT sonucu kas invaze gelen transizyonel hücreli mesane kanserlerinde, tedavi kararını vermeden önce klinik evrelemeyi yüksek doğruluk oranları ile yapabilmek oldukça önemlidir. Tümörün ekstrasvezikal yayılımının belirlenmesi NKT, mesane koruyucu yaklaşımlar veya diğer seçeneklerle hiç vakit kaybetmeden direk radikal sistektomi kararını vermede belirleyicidir. Geleneksel olarak en çok kullanılan evreleme yöntemi olan BT ile doğruluk oranları %32 ile %67 arasında değişmekte, yeni geliştirilen mpMRG ile bu oranlar artırılmaya çalışılmaktadır. Ekstrasvezikal yayılımı belirlemede, görüntüleme dışında tanısal doğruluğu artırabilecek ek parametreler olarak preoperatif hidronefroz varlığı, eGFR, önceki tümör rekürrensi öyküsü, LVİ varlığı, TUR-MT spesmeninde muskularis propria tabakasının yarından fazlasında tümör invazyonu olması, NLO, PLO ve MLO'nun kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61: 69-90.
2. Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet* 2009;374: 239-49.
3. Witjes JA, Bruins M, Cathomas R, et al. European Association of Urology guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: the 2019 Update. In: ISBN 978-94-92671-04-2. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
4. Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, et al. Bladder cancer, version 5. 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:1240-67.
5. Tritschler S, Mosler C, Tilki D, et al. Interobserver variability limits exact preoperative staging by computed tomography in bladder cancer. *Urology* 2012;79:1317-21.
6. Lim CS, Tirumani S, van der Pol CB, et al. Use of Quantitative T2-Weighted and Apparent Diffusion Coefficient Texture Features of Bladder Cancer and Extravesical Fat for Local Tumor Staging After Transurethral Resection. *AJR Am J Roentgenol.* 2019 Mar 12;1-10. doi: 10.2214/AJR.18.20718. Epub ahead of print.
7. Husillos AA, Rodríguez FE, Herranz AF, et al. The need for re-TUR of the bladder in non-muscle invasive bladder cancer: risk factors of tumor persistence in re-TUR specimens. *Minerva Urol Nefrol* 2014;66:233-40.
8. Tritschler S, Mosler C, Tilki D, Buchner A, Stief C, Graser A. Interobserver variability limits exact preoperative staging by computed tomography in bladder cancer. *Urology* 2012;79:1317-21.
9. Schiffmann J, Sun M, Gandaglia G, et al. Suboptimal use of neoadjuvant chemotherapy in radical cystectomy patients: A population-based study. *Can Urol Assoc J* 2016;10:E82-6.
10. Ueno Y, Takeuchi M, Tamada T, et al. Diagnostic Accuracy and Interobserver Agreement for the Vesical Imaging-Reporting and Data System for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Multireader Validation Study. *Eur Urol.* 2019;76:54-56. doi: 10.1016/j.eururo.2019.03.012. Epub 2019 Mar 26.
11. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000; 163:1693-96.
12. Voges GE, Tauschke E, Stöckle M, et al. Computerized tomography: an unreliable method for accurate staging of bladder tumors in patients who are candidates for radical cystectomy. *J Urol* 1989;142:972-4.
13. Baltacı S, Resorlu B, Yagci C, et al. Computerized tomography for detecting perivesical infiltration and lymph node metastasis in invasive bladder carcinoma. *Urol Int* 2008;81:399-402.
14. Wood DP. Re: interobserver variability limits exact preoperative staging by computed tomography in bladder cancer. *J Urol* 2013;189:843-4.
15. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting and Data System). *Eur Urol* 2018;74:294-306.

16. Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, et al. Prospective study of (18F) fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4314–20.
17. Panebianco V, Barchetti F, de Haas RJ, et al. Improving Staging in Bladder Cancer: The Increasing Role of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol Focus* 2016;2:113–21.
18. Bartsch GC, Kuefer R, Gschwend JE, et al. Hydronephrosis as a Prognostic Marker in Bladder Cancer in a Cystectomy-Only Series. *Eur Urol* 2007;51:690–8.
19. Oh JJ, Byun SS, Jeong CW, et al. Association Between Preoperative Hydronephrosis and Prognosis After Radical Cystectomy Among Patients With Bladder Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 2019;9:158.
20. Blute ML Jr, Kucherov V, Rushmer TJ, et al. Reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR <60 mL/min/1.73 m²) at first transurethral resection of bladder tumour is a significant predictor of subsequent recurrence and progression. *BJU Int* 2017;120: 387–93.
21. Zhang L, Wu B, Zha Z, et al. Concomitant carcinoma in situ may not be a prognostic factor for patients with bladder cancer following radical cystectomy: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2019 Mar 27. doi:10.1007/s00345-019-02738-2. Epub ahead of print.
22. Nagase K, Tobu S, Kusano S, Takahara K, Udo K, Noguchi M. The Association between Metabolic Syndrome and High-Stage Primary Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Curr Urol* 2018;12:39–42.
23. Cantiello F, Cicione A, Salonia A, et al. Association between metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus and oncological outcomes of bladder cancer: a systematic review. *Int J Urol* 2015;22:22–32.
24. Grimes N, Hannan C, Tyson M, Thwaini A. The role of neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic indicator in patients undergoing nephrectomy for renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc J* 2018;12:E345–8.
25. Tangal S, Önal K, Yiğman M, Haliloğlu AH. Relation of neutrophil lymphocyte ratio with tumor characteristics in localized kidney tumors. *The New Journal of Urology* 2018; 13:12–5.
26. Lucca I, Jichlinski P, Shariat SF, et al. The Neutrophil-to-lymphocyte Ratio as a Prognostic Factor for Patients with Urothelial Carcinoma of the Bladder Following Radical Cystectomy: Validation and Meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2016;2:79–85.
27. Potretzke A, Hillman L, Wong K, et al. NLR is predictive of upstaging at the time of radical cystectomy for patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Urol Oncol* 2014; 32:631–6.
28. Rajwa P, Życzkowski M, Paradysz A, Bujak K, Bryniarski P. Evaluation of the prognostic value of LMR, PLR, NLR, and dNLR in urothelial bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22:3027–37.
29. Zhu Z, Wang X, Wang J, et al. Preoperative predictors of early death risk in bladder cancer patients treated with robot-assisted radical cystectomy. *Cancer Med* 2019;8:3447–52.
30. Schulz GB, Grimm T, Buchner A, et al. Prognostic Value of the Preoperative Platelet-to-leukocyte Ratio for Oncologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:e915–e921.